

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 76 20368

(54) Procédé de préparation de poudres contenant du lactulose et nouveaux produits ainsi obtenus.

(51) Classification internationale (Int. Cl.²). A 23 C 23/00; A 23 K 1/00.

(22) Date de dépôt 2 juillet 1976, à 16 h 11 mn.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : Demandes de brevets déposées au Japon le 4 juillet 1975, n. 81.936/1975 et le 8 juillet 1975, n. 83.188/1975 au nom de la demanderesse.

(41) Date de la mise à la disposition du public de la demande B.O.P.I. — «Listes» n. 4 du 28-1-1977.

(71) Déposant : Société dite : MORINAGA MILK INDUSTRY CO., LTD., résidant au Japon.

(72) Invention de : Katsuto Okada, Katsuhiko Ogasa et Mamoru Tomita.

(73) Titulaire : Idem (71)

(74) Mandataire : Cabinet Chereau et Cabinet Rodes réunis, Conseils en brevets d'invention, 107, boulevard Péreire, 75017 Paris.

La présente invention se rapporte à un procédé pour préparer une poudre contenant du lactulose pour l'alimentation. Plus particulièrement, la présente invention se rapporte à un procédé pour préparer une poudre contenant du lactulose, pouvant s'écou-
5 ller librement, à forte concentration, pour l'alimentation à un prix modéré à partir de petit lait de fromage ou de petit lait de caséine et qui est un sous-produit dans une installation de laiterie, ou du petit lait partiellement débarrassé de lactose, ou un produit de traversée ou de pénétration obtenu par ultra-
10 filtration de petit lait ou de lait écrémé pour en récupérer les protéines. Plus spécifiquement, la présente invention se rapporte à un procédé pour préparer une poudre contenant du lactulose, pouvant s'écouler librement, pour l'alimentation renfermant environ 6,0 à 25 % de lactulose à un faible prix de revient, en ajoutant
15 une quantité spécifique de chaux à une solution contenant du lactose, en chauffant la solution mélangée résultante dans des conditions spécifiques pour provoquer la réaction d'isomérisation du lactose et en homogénéisant, en concentrant et en séchant la solution résultante contenant du lactulose, telle qu'elle est.

20 Il est bien connu que le lactulose est un facteur bifidus et exerce un effet favorable sur les intestins quand on l'administre aux nourrissons et aux enfants en bas âge et on indique également que lorsque du lactulose de grande pureté est ajouté à une alimentation artificielle à administrer à un veau, la flore de bifi-
25 dus devient prédominante dans les intestins du veau (B. Gedek: Zentralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde, Infektionskrankheiten und Hygiene : Abt. 1, Originale, vol. 209, N° 2, 244-261, 1969).

Cependant le lactulose de grande pureté est très coûteux, si bien qu'il n'a été utilisé jusqu'à présent que comme
30 produit pharmaceutique. Ainsi, une alimentation en poudre contenant une quantité importante de lactulose de grande pureté est extrêmement coûteuse. Comme cela est bien connu, le lactulose de grande pureté est préparé en ajoutant un agent alcalin à une solu-
35 tion aqueuse de lactose purifié et en chauffant la solution pour isomériser le lactose. Cependant, le lactose utilisé comme matière première pour la préparation de lactulose est de qualité dite
38 U.S.P. (Pharmacopée des Etats-Unis), de qualité comestible, de

qualité technique ou de qualité commerciale. Le lactulose préparé à partir de ce genre de lactose est trop coûteux pour être utilisé comme alimentation.

En outre, dans la réaction d'isomérisation du lactose, comme la solution de lactose manque d'action tampon, le lactulose produit à partir de lactose est facilement décomposé en galactose et en fructose, et ce dernier est encore décomposé en acide saccharique qui abaisse le pH de la solution de réaction jusqu'à moins de 7,0 rapidement. En conséquence, il est difficile d'élever le taux de production de lactulose (pour le lactose) et de maintenir le pH dans la région alcaline de 7,0 à 9,0 dans une solution aqueuse de lactose. En outre, dans la concentration et dans le séchage de la solution réactionnelle, la viscosité de la solution augmente et les matières solides adhèrent sur la paroi de séchage du séchoir, si bien qu'il est difficile de sécher la solution par un séchoir ordinaire. Même si elle pouvait être séchée, la poudre ainsi obtenue est si hygroscopique qu'elle est facilement agglomérée et transformée en gâteau au fur et à mesure que le temps s'écoule et elle devient finalement très visqueuse. En conséquence, une poudre de lactulose de grande pureté est difficile à obtenir non seulement en raison du séchage, mais aussi en vue de la manipulation; ainsi, il est techniquement difficile de mélanger cette poudre de lactulose avec d'autres matières nutritives pour préparer une alimentation contenant du lactulose. Pour la raison telle que décrite ci-dessus, jusqu'à présent, un additif pouvant s'écouler librement pour une alimentation contenant du lactulose, à une forte concentration, qui peut être fournie à un prix modéré, n'a pas été fabriqué et vendu.

Un objet de la présente invention est de prévoir un procédé de préparation d'une poudre contenant du lactulose, pouvant s'écouler librement, pour une alimentation, qui a une teneur élevée en lactulose et qui n'est pas agglomérée ou transformée en gâteau, avec un faible prix de revient.

Par suite de recherches, la demanderesse a trouvé qu'un additif contenant du lactulose pour l'alimentation peut être préparé en utilisant du lactose dans un sous-produit d'installation de laiterie qui a jusqu'à présent été évacué ou avait une faible valeur utilitaire, c'est-à-dire du petit lait ou du petit lait partielle-

lement débarrassé de lactose, ou un filtrat obtenu par ultrafiltration de petit lait ou de lait écrémé pour récupérer les protéines. Elle a ainsi atteint l'objet selon la présente invention.

5 Le procédé de la présente invention est un procédé pour préparer une poudre additive contenant du lactulose, pouvant s'écouler librement, pour l'alimentation, à teneur en lactulose d'environ 6 à 25 %, caractérisé en ce qu'on ajoute de la chaux à la solution ou au filtrat de sous-produit mentionné ci-dessus, pour
10 régler son pH entre 9,4 et 11,2, on chauffe la solution mélangée résultante afin que le pH devienne 7,5 à 9,9, on homogénéise, on concentre et on sèche.

La matière première utilisée dans la présente invention est une solution de sous-produit d'une installation de laiterie contenant de manière prédominante du lactose. La solution
15 de sous-produit comprend du petit lait de fromage, du petit lait de caséine, ou une solution de petit lait obtenue en concentrant ces petits laits afin de séparer partiellement le lactose, ou un produit de traversée obtenu en filtrant ces petits laits ou du lait écrémé afin de séparer et de récupérer des protéines. Ces
20 solutions ne sont pas suffisamment utilisées mais certaines d'entre elles ont été évacuées et ainsi une mesure quelconque pour s'opposer à des actions nuisibles pour le public est maintenant nécessaire. La solution de petit lait comprend du petit lait de fromage, du petit lait de caséine de cailllette, du petit lait de caséine
25 acide, du petit lait de quarque et analogues. La teneur totale en solide du petit lait est environ 6,0 à 6,4 % et environ 70 % de la teneur en solide sont constitués de lactose. Ces petits laits utilisés dans la présente invention sont de préférence concentrés jusqu'à 25 à 50 %, particulièrement une teneur totale
30 en solide de 30 à 40 %. La composition et le pH de l'ultrafiltrat de lait écrémé et de petit lait sont, par exemple, tels que présentés dans le tableau I.

TABLEAU I

| | Ultrafiltrat de lait écrémé | Ultrafiltrat de petit lait |
|-------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| 5 Solide total, % en poids | 5,4 | 5,2 |
| Lactose | 4,5 | 4,3 |
| Azote total | 0,1 | 0,1 |
| Azote (non protéiné) | (0,01) | (0,02) |
| Cendre | 0,5 | 0,5 |
| Citrate, lactate et autres produits | 0,3 | 0,3 |
| 10 pH | 6,6 | 6,5 |

Comme cela est évident d'après le tableau, les deux filtrats ont une teneur totale en solide d'environ 5 %. Ils sont de préférence concentrés de manière aussi dense que possible pour l'utilisation. Cependant, puisque la concentration jusqu'à plus de 21 % provoque la formation d'écaille sur la surface de chauffage du dispositif de concentration, ce qui rend la concentration ultérieure difficile, les filtrats sont de manière souhaitable concentrés jusqu'à un degré de concentration inférieur à 21 %.

L'agent alcalin utilisé pour la réaction d'isomérisation du lactose dans la présente invention est la chaux. Il est ajouté à la solution de matière première, c'est-à-dire du petit lait ou l'ultrafiltrat décrit ci-dessus, sous la forme de poudre ou d'une suspension aqueuse de 1 à 20 %. Dans le cas de l'utilisation de chaux, une poudre contenant du lactulose, pour l'alimentation à teneur en lactulose d'environ 6 à 25 %, peut être préparée bien qu'elle varie selon la teneur en lactose dans la solution de matière première à traiter. Une caractéristique de l'utilisation de chaux spécifiquement comme agent d'isomérisation réside dans l'aptitude à l'écoulement du produit en poudre obtenu. Par suite de l'utilisation de chaux comme agent d'isomérisation, plus de 90 % d'acide phosphorique, d'acide citrique et d'acide lactique dans la solution de matière première peuvent être précipités sous forme de sel de calcium insolubles et presque toutes les protéines dans la solution de matière première peuvent être facilement coagulées thermiquement. Puisque les protéines ainsi coagulées doivent être homogénéisées, on peut conférer à la poudre obtenue une propriété d'aptitude à l'écoulement libre. Un autre effet de l'utilisation de la chaux comme agent d'isomérisation est que la suspension contenant des sels de calcium insolubles produits comme décrit ci-dessus et la protéine

coagulée thermiquement peuvent être concentrés jusqu'à une teneur supérieure en solide, parce que la viscosité de la suspension diminue nettement par homogénéisation; ainsi, le prix de revient du séchage peut être réduit et le prix de fabrication de l'alimentation peut être abaissé. Egalement, la solution concentrée peut être facilement séchée, sans gêne, puisque la formation du sel de calcium mentionné ci-dessus a pour effet de diminuer l'adhérence de la poudre sur la paroi intérieure du séchoir. Comme on utilise la chaux comme agent d'isomérisation, on peut produire une alimentation contenant de manière prédominante du calcium indispensable à la croissance des animaux.

Le procédé de la présente invention sera expliqué en détail dans l'ordre des étapes comme suit :

(1) Addition de chaux

Dans la présente invention, le pH du petit lait ou du filtrat est réglé dans une gamme spécifique en ajoutant de la chaux. Le réglage du pH est étroitement relié à l'étape de chauffage ultérieure.

La quantité de chaux à ajouter à la solution de matière première a été déterminée selon le test suivant :

Test 1

De la poudre de petit lait de fromage dit Gauda provenant de la Norvège (graisse 1 %, lactose 76 %, protéine 13 %, cendre 7,5 % et teneur en eau 2,5 %) a été dissoute dans de l'eau chaude pour préparer 200 kg d'une solution de matière première à teneur en solide de 30 % et à pH égal à 5,85. Chaque partie de 10 kg de la solution de matière première a été mise dans 10 gros tonneaux constitués d'acier inoxydable et chauffée jusqu'à 90°C au bain-marie, puis on a ajouté à chaque tonneau 15 g, 30 g, 40 g, 45 g, 60 g, 75 g, 90 g, 120 g, 150 g et 180 g de chaux et, après l'avoir maintenu pendant 20 minutes, on a refroidi jusqu'à 50°C. Le pH et la teneur en lactulose et en galactose de chaque solution mélangée ont été mesurés pour donner une relation entre la quantité de chaux ajoutée et le taux de production de lactulose. Après agitation pendant 5 minutes, le pH a été mesuré par un pH-mètre (type M-7, fabriqué par la société dite Horiba Seisakusho) et les teneurs en lactulose et en galactose ont été mesurées par chromatographie en phase gazeuse, suivant le procédé de Sweeley et collaborateurs. (Journal of the American Chemical Society, 85, 2497, 1963)

et les taux de production de lactulose et de galactose ont été calculés en tant que pourcentage par rapport à la teneur totale en lactose dans la solution de matière première.

TABLEAU II

| Quantité de chaux ajoutée | 15g | 30g | 40g | 45g | 60g | 75g | 90g | 105g | 120g | 150g | 180g |
|--|------|------|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| pH de la solu- tion mélangée avant le chauffage | 6,30 | 7,60 | 9,00 | 9,40 | 10,20 | 10,70 | 10,95 | 11,10 | 11,20 | 11,30 | 11,35 |
| pH de la solu- tion mélangée après le chauffage | 6,00 | 6,75 | 7,10 | 7,50 | 8,12 | 8,00 | 8,50 | 8,51 | 8,53 | 8,58 | 8,60 |
| Taux de pro- duction de lactulose (%) | 0,5 | 1,0 | 3,6 | 8,4 | 15,4 | 19,6 | 22,1 | 25,3 | 28,7 | 26,1 | 25,2 |
| Taux de pro- duction de galactose (%) | 0,1 | 0,2 | 0,2 | 0,6 | 1,5 | 2,6 | 6,2 | 8,3 | 9,3 | 12,7 | 21,9 |

D'après le tableau II, les points suivants apparaîtront comme évidents :

- 5 (a) Dans le cas où la quantité de chaux ajoutée est faible et que le pH de la solution mélangée chauffée est inférieur à 9,4, le taux d'isomérisation du lactose est faible, si bien que le taux de production de lactulose est seulement inférieur à 8 %, par rapport au lactose dans la solution de matière première.
- 10 (b) Dans le cas du chauffage de la solution mélangée à un pH de plus de 11,2, même si la quantité de chaux ajoutée devient importante, la quantité produite de lactulose est non seulement limitée, mais aussi le lactulose produit est décomposé en galactose et en fructose et la teneur en galactose est radicalement augmentée alors que la quantité produite de lactulose est diminuée; et
- 15 (c) Dans le cas où le pH est 9,4 à 11,2, le lactulose est effectivement produit, le taux de production de lactulose étant 8,4 à 28,7% et celui de galactose étant 0,6 à 9,3 %.

Comme cela est évident d'après les résultats indiqués ci-dessus, quand la chaux est ajoutée à la solution de matière première si bien que le pH de la solution arrive dans la gamme de 9,4 à 11,2 et qu'ensuite la solution est chauffée, environ 8,0 à 30,0 % de lactose dans la solution de matière première sont isomérisés en lactulose. Les mêmes tests ont été répétés sur du petit lait de fromage dit cheddar, du petit lait de quark ou quarque, du petit lait de caséine acide et du petit lait partiellement débarrassé de lactose, et les résultats étaient semblables à ceux du tableau II. La chaux est employée pour la réaction d'isomérisation du lactose; cependant, il y a divers genres de petit lait qui diffèrent par leur composition et leurs propriétés, et, en conséquence, la chaux ajoutée est partiellement consommée pour la neutralisation de l'acide, la précipitation de la protéine et analogue.

30 Cependant, même en considérant ces quantités de chaux consommées, si elle est ajoutée pour que le pH de la solution mélangée soit dans la gamme de 9,4 à 11,2, l'isomérisation désirée de lactose en lactulose peut être réalisée pour du petit lait à n'importe quelle teneur en lactose.

35 (2) Chauffage de la solution mélangée

La solution mélangée est chauffée par fournée ou en continu à une température de 60 à 95°C, dans des conditions telles que le pH

de la solution soit 7,5 à 9,0 (à 40°C). La condition de chauffage est déterminée en maintenant le pH de la solution mélangée, au moment du finissage du chauffage, dans une gamme spécifique puisque la condition varie selon le pH de la solution mélangée, la température de chauffage et le temps de chauffage. Par suite de ce chauffage, la majeure partie des composés azotés et des protéines est agglomérée et, simultanément, l'acide phosphorique, l'acide citrique et l'acide lactique sont précipités sous forme de sels de calcium insolubles. Cependant, ces substances sont mises en suspension et dispersées dans la solution mélangée sans précipitation en agitant fortement la solution.

Les relations entre le taux de production du lactulose la température de chauffage et le temps de chauffage seront montrées dans les tests 2 et 3.

15 Test 2

6 ml de solution mélangée (teneur en solide : 30 %, chaux ajoutée : 3 %), préparée de la même manière que dans le test 1, ont été introduits respectivement dans 20 tubes en verre de 1 cm de diamètre et 12 cm de longueur. Un des tubes a été utilisé comme contrôle qui n'est pas chauffé et les 19 tubes restants ont été immergés dans un bain-marie réglé à 90°C et chauffés respectivement pendant 1, 2, 3, 4, 5, 7, 10, 15, 25, 30, 40, 50, 60, 75, 90, 120, 180 et 240 minutes, et, immédiatement après, avoir été retirés du bain-marie, immergés dans de l'eau glacée pour être refroidis rapidement. Ensuite, le pH et la teneur en lactulose et en galactose de chaque solution mélangée ont été mesurés par le même procédé que dans le test 1, pour examiner la relation entre le temps de chauffage et les taux de production de lactulose et de galactose. Les résultats sont tels que présentés dans le tableau III.

TABLEAU III

| Temps de chauffage (minutes) | 0* | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 10 | 15 |
|---|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| pH de la solution mélangée après chauffage (%) | 10,70 | 9,85 | 9,60 | 9,45 | 9,35 | 9,20 | 9,05 | 9,00 | 8,85 | 8,60 |
| Taux de production de lactulose (%) | 0 | 17,4 | 19,6 | 20,6 | 21,0 | 21,2 | 22,3 | 22,6 | 22,7 | 22,6 |
| Taux de production de galactose (%) | 0 | 0,9 | 1,9 | 2,1 | 2,9 | 3,4 | 4,7 | 5,4 | 5,8 | 6,0 |

| | | | | | | | | | | |
|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 20 | 25 | 30 | 40 | 50 | 60 | 75 | 90 | 120 | 180 | 240 |
| 8,50 | 8,35 | 8,25 | 8,00 | 7,75 | 7,50 | 7,30 | 7,10 | 6,80 | 6,10 | 5,60 |
| 22,4 | 22,3 | 22,0 | 21,4 | 21,8 | 21,6 | 20,1 | 19,3 | 18,4 | 17,2 | 16,0 |
| 6,20 | 6,30 | 6,60 | 7,00 | 8,60 | 9,10 | 12,3 | 14,7 | 16,9 | 18,4 | 20,9 |

* non chauffé en tant que contrôle.

D'après le tableau III, on reconnaît que, dans un échantillon chauffé pour que le pH de la solution mélangée puisse devenir 9,0, le taux de production de lactulose atteint presque la valeur supérieure, alors que, dans un autre échantillon chauffé afin que le pH soit moins de 7,5, le lactulose produit décroît rapidement. Dans des échantillons chauffés pour que le pH de la solution mélangée puisse être dans la gamme de 9,0 à 7,5, le taux de production de lactulose est constant à une valeur de 21,4 à 22,7 %. Il est clair, que lorsqu'on chauffe la solution mélangée pendant un long temps, le pH de la solution mélangée s'abaisse et en conséquence, le taux de production de lactulose est diminué et celui de galactose est augmenté. Ainsi, le chauffage de la solution mélangée pendant un temps important n'est pas préférable. En conséquence, pour maintenir une teneur élevée en lactulose dans la présente invention, il est nécessaire de chauffer la solution mélangée afin que le pH puisse être dans la gamme de 9,0 à 7,5.

Ensuite, la demanderesse a réalisé le test 3 pour fournir la relation entre la température de chauffage, le temps de chauffage et le pH des solutions mélangées.

Test 3:

Une solution de matière première à teneur en solide de 30 % a été préparée en utilisant la même poudre de petit lait du fromage dit gauda, provenant de Norvège, que dans le test 1, de la même manière que dans le test 1. La poudre de chaux a été ajoutée à la solution de matière première au taux de 90 g (3 % de teneur en solide) de chaux pour 10 kg de solution de matière première, et la solution mélangée a été chauffée à la même température et pendant le même temps que celui décrit dans le tableau IV. Le pH de la solution mélangée a été mesuré de la même manière que dans le test 1 (rectifié pour fournir le pH à 40°C) et la variation de pH de la solution mélangée en fonction de la température de chauffage et du temps de chauffage a été examinée.

TABLEAU IV

| Tempé- rature de chauf- fage | Temps (mi- nutes) | 0* | 5 | 10 | 20 | 30 | 40 | 60 | 90 | 120 | 180 | 240 |
|--|-------------------------|-------|-------|-------|-------|------|------|------|------|------|------|------|
| 60°C | | 10,70 | 10,50 | 10,25 | 10,00 | 9,75 | 9,55 | 9,35 | 9,10 | 8,80 | 8,50 | 8,20 |
| 70°C | | 10,70 | 9,90 | 9,65 | 9,25 | 9,00 | 8,80 | 8,60 | 8,20 | 8,10 | 7,65 | 7,30 |
| 80°C | | 10,70 | 9,45 | 9,10 | 8,75 | 8,50 | 8,30 | 8,05 | 7,75 | 7,60 | 7,30 | 6,80 |
| 90°C | | 10,70 | 9,20 | 8,85 | 8,50 | 8,25 | 8,00 | 7,50 | 7,30 | 7,10 | 6,80 | 6,50 |
| 95°C | | 10,70 | 8,90 | 8,55 | 8,10 | 7,60 | 7,40 | 7,25 | 7,05 | 6,70 | 6,40 | 6,10 |

* Non chauffé en tant que contrôle

On comprendra, d'après le tableau IV, qu'une relation entre la température de chauffage et le temps de chauffage, suffisante pour maintenir le pH de la solution mélangée dans la gamme de 7,5 à 9,0, est 120 à 240 minutes à 60°C, 30 à 180 minutes à 70°C, 20 à 120 minutes à 80°C, 10 à 60 minutes à 90°C et 5 à 30 minutes à 95°C. En conséquence, il est souhaitable que la solution mélangée soit chauffée à une température aussi élevée que possible pour raccourcir le temps de traitement, bien qu'elle puisse être chauffée dans les conditions décrites précédemment.

Le même réglage de pH et la même condition de chauffage que ce qu'on a décrit ci-dessus peuvent être appliqués à un filtrat obtenu par ultrafiltration de petit lait ou de lait écrémé pour récupérer les protéines.

Ensuite, le réglage de pH et la condition de chauffage sur un filtrat obtenu par ultrafiltration de petit lait de fromage d'emmental seront décrits dans le test 4.

Test 4

Un filtrat (ayant la même composition que celui du filtrat de petit lait dans le tableau I), obtenu par ultrafiltration de petit lait de fromage d'emmental, a été concentré jusqu'à 19,7 % de teneur en solide par un dispositif de concentration du type à plaque (fabriqué par la société dite APV Co, Angleterre) pour préparer environ 20 kg de filtrat concentré.

La composition était la suivante :

| | |
|-----------------------------|-----------------|
| 25 Lactose | 16,5 % en poids |
| Azote total | 0,4 % en poids |
| Azote à l'état non protéiné | 0,1 % en poids |
| Teneur en cendre | 1,8 % en poids |
| Autres produits | 1,0 % en poids |
| 30 pH | 6,0 % en poids |

Chaque quantité de chaux telle que présentée dans le tableau V a été ajoutée au filtrat concentré et maintenue à 80°C pendant 30 minutes tout en agitant, et ensuite refroidie jusqu'à 40°C rapidement; puis, le pH, la teneur en lactulose et la teneur en galactose ont été mesurés pour fournir une relation entre la quantité de chaux ajoutée et le taux de production de lactulose. Les résultats sont tels que présentés dans le tableau V.

TABLEAU V

| | | | | | | | | | | | |
|--|------|------|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Quantité de chaux ajoutée (g) | 0,25 | 0,30 | 0,40 | 0,50 | 0,75 | 1,00 | 1,25 | 1,50 | 1,75 | 2,00 | 2,00 |
| pH de la solu- tion mélangée avant le chauf- fage | 6,85 | 7,20 | 8,10 | 9,40 | 10,60 | 10,80 | 11,00 | 11,10 | 11,20 | 11,30 | 11,50 |
| pH de la solu- tion mélangée après le chauf- fage | 6,60 | 6,95 | 7,30 | 8,70 | 8,90 | 9,00 | 9,00 | 9,00 | 9,00 | 9,10 | 9,10 |
| Taux de produc- tion de lactu- lose (%) | 0,2 | 1,0 | 4,2 | 8,9 | 20,6 | 26,3 | 27,6 | 28,5 | 28,1 | 27,8 | 26,2 |
| Taux de produc- tion de galac- tose (%) | 0 | 0,1 | 0,3 | 1,3 | 2,6 | 4,0 | 6,0 | 8,2 | 9,3 | 15,0 | 21,5 |

Comme cela est évident d'après le tableau V, dans un échantillon dans lequel le pH de la solution mélangée avant le chauffage est inférieur à 9,4, le taux de production de lactulose est faible, étant inférieur à environ 8 %, alors que, dans un échantillon dans lequel le pH est supérieur à 11,2, le taux de production de lactulose n'est pas augmenté mais plutôt diminué et celui du galactose est radicalement augmenté. En conséquence, une addition de chaux en quantité telle que le pH de la solution mélangée soit supérieur à 11,2 n'augmente pas le taux de production du lactulose mais le diminue. Par suite, de manière semblable, il est nécessaire d'ajouter de la chaux à un produit de traversée du petit lait, afin que le pH de la solution mélangée avant le chauffage soit réglé dans la gamme de 9,4 à 11,2, de préférence 10,8 à 11,1.

Le même test a été réalisé sur un filtrat de lait écrémé et le même résultat que dans le tableau V a été obtenu.

La solution mélangée de produit de traversée de petit lait et de chaux est chauffée à une température de 70 à 130°C dans un état tel que le pH de la solution mélangée soit 7,5 à 9,0 (à 40°C). Il est possible de chauffer le produit de traversée par un dispositif de chauffage à plaque, parce que les protéines en sont retirées et, en conséquence, une température plus élevée peut être appliquée par comparaison avec le cas du traitement du petit lait. Bien que l'isomérisation du lactose par chauffage varie suivant le pH de la solution mélangée, la température de chauffage et le temps de chauffage, il est nécessaire de maintenir le chauffage afin que le pH de la solution mélangée après le chauffage soit dans la gamme de 7,5 à 9,0 (à 40°C).

Test 5

Le même filtrat concentré que celui utilisé dans le test 4 a été préparé et le taux de production de lactulose et le pH de la solution mélangée ont été mesurés au cours du temps, de la même manière que dans le test 4. Les résultats sont tels que présentés dans le tableau VI.

TABLEAU VI

| Temps de chauffage (minutes) | 0* | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 7 | 10 | 15 | 20 |
|---|------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| pH de la solution mélangée après le chauffage | 11,0 | 10,00 | 9 80 | 9,50 | 9,30 | 9,20 | 9,00 | 8,80 | 8,60 | 8,50 |
| Taux de produc- tion de lactulose (%) | 0 | 12,3 | 16,4 | 20,1 | 26,3 | 26,9 | 28,3 | 28,5 | 28,4 | 28,7 |
| Taux de produc- tion de galactose (%) | 0 | 1,2 | 1,9 | 2,4 | 4,0 | 5,3 | 6,2 | 7,4 | 8,1 | 9,4 |

| | | | | | | | | | |
|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 25 | 30 | 40 | 50 | 60 | 75 | 90 | 120 | 180 | 240 |
| 8,35 | 8,15 | 7,95 | 7,30 | 7,65 | 7,50 | 7,40 | 7,20 | 7,00 | 6,80 |
| 28,5 | 28,1 | 28,0 | 28,1 | 28,0 | 27,8 | 27,1 | 26,0 | 25,7 | 24,4 |
| 11,0 | 11,7 | 12,5 | 13,3 | 14,2 | 15,0 | 17,9 | 21,5 | 24,1 | 27,8 |

* Non chauffé en tant que contrôle

Comme on le reconnaît d'après le tableau VI, dans un échantillon chauffé pour que le pH de la solution mélangée puisse devenir 9,0, le taux de production de lactulose atteint presque la valeur la plus élevée, alors que, dans un autre échantillon chauffé pour que le pH puisse être inférieur à 7,5, le lactulose produit diminue. Dans un échantillon chauffé pour que le pH de la solution mélangée puisse être dans la gamme de 7,5 à 9,0, le taux de production du lactulose est constant, étant compris entre 27,3 et 28,7 %. Egalement, comme cela est évident d'après le tableau VI, le pH de la solution mélangée s'abaisse peu à peu régulièrement dans la gamme de pH inférieure à 9,0, bien que le pH immédiatement après le chauffage s'abaisse remarquablement. Etant différent de la chute de pH dans le cas du chauffage d'une solution de lactose pure additionnée d'alcali, ceci est dû à une action de tampon de la solution mélangée. L'action de tampon restreint la décomposition du lactulose à un certain degré, même dans une solution mélangée à pH de 7,5 à 9,0.

Cependant, il est évident, d'après le tableau VI, que si la solution mélangée est chauffée pendant un temps important, le pH s'abaisse et le lactulose est diminué mais le galactose est augmenté. Ainsi, le chauffage de la solution mélangée pendant un temps important n'est pas préférable.

Dans le produit de traversée utilisé dans le test 4, dans le cas où la température de chauffage est 70°C, il faut 30 minutes, 100 minutes et environ 300 minutes (valeur supposée) pour un pH de la solution mélangée respectivement égal à 9,0, 8,5 et 7,5. Dans le cas du chauffage à 100°C, la solution mélangée atteint un pH de 9,0, à peu près en 3 minutes, un pH de 8,5 à peu près en 10 minutes et un pH de 7,5 à peu près en 75 minutes. Dans le cas où la température de chauffage est 130°C, il faut environ 0,2 minute (valeur supposée), environ 1 minute (valeur supposée) et 4 minutes pour que le pH de la solution mélangée devienne respectivement 9,0, 8,5 et 7,5. Ainsi, plus la température de chauffage est élevée, plus court est le temps pendant lequel le pH de la solution mélangée peut atteindre la valeur désirée.

(3) Homogénéisation et concentration de la solution mélangée.

Ultérieurement, la solution mélangée ainsi chauffée est homogénéisée. L'homogénéisation est conduite dans l'intervalle de 60 à 90°C et à une pression d'homogénéisation de 20 à 60 kg/cm²,

selon l'utilisation et le pH de la solution mélangée, ou la quantité de chaux à additionner en utilisant le dispositif classique d'homogénéisation. La solution mélangée chauffée contient une grande quantité de précipités agglomérés mis en suspension et dispersés, et plus la quantité de chaux ajoutée est élevée, plus grande est la teneur en solide de la solution de matière première, et plus élevée est la viscosité de la solution mélangée après son chauffage. Par suite de l'homogénéisation, ces précipités agglomérés sont physiquement broyés et dispersés dans un état finement divisé dans la solution mélangée et, ainsi, la viscosité est abaissée. Puisque la viscosité de la solution mélangée est abaissée par le traitement d'homogénéisation, dans le cas où la teneur en solide de la solution de matière première utilisée est faible, il est possible de concentrer la solution de matière première après traitement d'homogénéisation de nouveau, pour régler la teneur en solide à 55-60 %. Dans le cas où la solution mélangée n'est pas concentrée immédiatement après l'homogénéisation, elle est refroidie jusqu'à moins de 65°C, de manière souhaitable entre 40 et 50°C, pour empêcher le lactulose de se décomposer.

Dans le cas de la concentration après homogénéisation, puisque la solution mélangée peut être concentrée jusqu'à la teneur en solide désirée, à une température inférieure à 70°C pendant 4 à 10 minutes par un dispositif de concentration de type continu, classiquement utilisé dans l'industrie laitière actuellement, il est possible de concentrer la solution mélangée tout en maintenant le pH à 7,5-9,0 en utilisant le dispositif de concentration. Egalement, puisque la protéine, le radical citrate, le radical phosphate et analogues dans le petit lait ont une action de tampon, le lactulose dans la solution mélangée n'est pas décomposé, même s'il est concentré à une température en-dessous de 70°C dans la gamme de pH de 7,5 à 9,0. On doit bien prendre soin d'éviter la décomposition du lactulose dans la solution mélangée, dans le cas de la concentration de la solution mélangée après homogénéisation. Le procédé d'addition de poudre de lait de beurre, de poudre de petit lait, de poudre de lait écrémé et analogues est particulièrement souhaitable pour réaliser le procédé de la présente invention, puisque ce soin n'est pas exigé dans ce mode opératoire.

(4) Séchage de la solution mélangée

La solution mélangée ainsi obtenue, à teneur en solide de

- 55 à 60 %, est séchée dans l'état alcalin telle qu'elle est. Le séchage est réalisé dans des conditions classiques pour le séchage du petit lait par un procédé de séchage par pulvérisation, un procédé de séchage au tambour et d'autres procédés analogues. Ordinairement, le petit lait de fromage est concentré jusqu'à une teneur en solide de 50 à 55 % et, après cristallisation du lactose au préalable, il est séché par pulvérisation par centrifugation; cependant, dans la présente invention, il peut être séché par pulvérisation sans cristallisation préalable du lactose pour les raisons suivantes :
- (a) Le lactose a une conversion β élevée et il est fortement soluble dans l'eau, si bien qu'il n'est pas cristallisé parce que la solution mélangée avant séchage est maintenue à un pH de 7,5 à 9,0.
- (b) Environ 8 à 30 % de lactose dans la solution mélangée sont isomérisés en lactulose qui n'est pas cristallisé et en conséquence, la quantité absolue de lactose qui est facilement cristallisée diminue. La solution mélangée qui a une teneur en produit solide supérieure (dans le cas du petit lait courant) d'environ 5 à 10 % peut être séchée par pulvérisation sans problème selon le procédé classique, parce que la viscosité de la solution mélangée est remarquablement abaissée, due à l'homogénéisation après séchage.

La poudre ainsi obtenue à teneur élevée en lactulose peut être mélangée avec d'autres sources d'azote, à utiliser comme matière première pour préparer un produit alimentaire fortement nutritif.

25

EXEMPLE 1

20 kg de solution de matière en poudre ont été préparés en dissolvant la poudre de petit lait de fromage dit gauda provenant de Norvège, dont la composition standard est présentée dans le tableau VII, dans de l'eau chaude à 50°C afin d'avoir une concentration de 30 %.

30

TABEAU VII

Composition de poudre de petit lait

| | |
|------------------|--------|
| Graisse | 1,0 % |
| Protéine | 13,0 % |
| Lactose | 76,0 % |
| Teneur en cendre | 7,5 % |
| Teneur en eau | 2,5 % |

35

38

La solution de matière première a été additionnée de 180 g

(équivalent à 3 % de la teneur en solide dans le petit-lait) de chaux pour un produit alimentaire afin de régler le pH à 10,70. La solution mélangée a été chauffée à 80°C pendant 20 minutes pour amener le pH à 8,07, et immédiatement homogénéisée dans des conditions
 5 d'homogénéisation de 50 kg/cm² et 76°C par un homogénéiseur, et refroidie jusqu'à 50°C. La solution mélangée homogénéisée avait un pH de 8,05 et une viscosité de 9,0 centipoises (50°C). La solution mélangée homogénéisée a été concentrée à une teneur en solide de 56,2 % en utilisant un dispositif de concentration du type à plaque, selon
 10 le procédé classique, et séchée par un séchoir à pulvérisation du type centrifuge selon le procédé classique pour obtenir environ 5 g de poudre. La solution mélangée concentrée avait un pH de 7,75 et une viscosité de 34 centipoises (50°C); la concentration et le séchage ont été réalisés presque dans le même état que dans le lait
 15 écrémé ordinaire sans problème.

La poudre ainsi obtenue était marron claire et de goût sucré. Le produit résultant de la composition de la poudre était tel que présenté dans le tableau VIII.

TABLEAU VIII

20 Composition de poudre

| | |
|-------------------|--------|
| Graisse | 9,0 % |
| Protéine | 13,3 % |
| Lactose | 53,7 % |
| Lactulose | 16,8 % |
| 25 Galactose | 1,9 % |
| Autres produits * | 2,0 % |
| Teneur en cendre | 9,3 % |
| Teneur en eau | 2,1 % |

* Contient des hydrates de carbone sous forme de fructose, etc...
 30 et divers acides sacchariques produits par décomposition ultérieure du fructose.

Environ 2 kg de poudre ont été placés respectivement dans un sac constitué de polyéthylène d'une épaisseur de 0,7 mm, scellés et conservés à la température ambiante et dans un dispositif d'incubation à 37°C, pendant deux mois. La prise en gâteau
 35 de la poudre n'a pas été vue et la poudre avait une bonne aptitude à l'écoulement libre, semblable à une poudre de lait écrémé.

38 Les alimentations contenant une poudre renfermant du lac-

tulose préparée selon l'exemple 1 et une poudre de petit lait disponible sur le marché, respectivement, en tant que composants ont été préparées et administrées à des jeunes porcs âgés de 25 à 45 jours pour le test d'élevage. Quatre porcs de 1 mois pesant 7,3 kg (n° 3), 8,5 kg (n° 1), 9,6 kg (n° 2) et 10,0 kg (n° 4) qu'une truie de race dite Landrace avait mis bas ont été utilisés comme animaux expérimentaux. Ces porcs ont été divisés en deux groupes, le groupe expérimental et le groupe de contrôle. Chaque porc a été placé séparément dans une porcherie constituée de fer à bonne ventilation, à bon éclairage et à bon chauffage, et il a été élevé dans un état tel que l'eau puisse être librement bue pendant 31 jours tout en administrant deux genres de produits alimentaires présentés dans le tableau IX, trois fois par jour. La prise de produit alimentaire a été mesurée quotidiennement et la somme totale de prise de produit durant la période d'élevage et la prise moyenne par jour ont été obtenues. On a mesuré le poids de chaque porc le quinzième et le trente-et-unième jour après le commencement du test pour comparer l'augmentation de poids, le taux d'augmentation de poids, l'augmentation moyenne de poids par jour et l'efficacité alimentaire (augmentation de poids par kg de prise d'aliment). En outre, on a mesuré pour chaque porc sa flore constituée par des bactéries intestinales le quinzième et le trente-et-unième jour après le commencement du test, de la manière suivante.

Du crottin a été pris dans le rectum d'un porc avec une spatule stérilisée; il a été placé dans un milieu liquide pour le transport (Mitsuoka: Journal of Infection of Disease, 45, 408, 1971) et mis en suspension. 1 ml de la suspension a été mélangé avec 9 ml de solution saline physiologique stérilisée, dilué selon le procédé classique et soumis à l'incubation par le procédé de Mitsuoka (Journal of Bacteriology, Japan, 29, 775, 1974) pour inspecter le comptage de flore bactérienne. Incidemment, on a administré à tous les jeunes porcs, avant le test, une alimentation contenant un antibiotique disponible sur le marché.

Les résultats sont tels que présentés dans les tableaux X à XIII.

Les compositions des alimentations pour le groupe de contrôle et le groupe expérimental sont données dans le tableau IX. Le gain de poids et les taux des gains de poids chez les animaux

expérimentaux après l'administration du produit alimentaire, la prise de produit alimentaire et l'efficacité d'alimentation sont présentés dans les tableaux X, XI et XII, respectivement. Le tableau XIII présente le résultat de la détermination des comptages de flore bactérienne intestinale.

TABLEAU IX.

| Composant | Alimentation pour le groupe de contrôle | Alimentation pour le groupe expérimental |
|--------------------------------|---|--|
| Maïs | 24,5 (%) | 24,5 (%) |
| Son | 4,0 | 4,0 |
| Sucre | 5,0 | 5,0 |
| Son de riz dégraissé | 6,0 | 6,0 |
| Orge | 13,4 | 13,4 |
| Soja dégraissé | 14,7 | 14,7 |
| Poudre de poisson | 7,5 | 7,5 |
| Levure pour la bière | 2,0 | 2,0 |
| Poudre de petit lait | 10 | -- |
| Poudre obtenue par l'exemple 1 | -- | 10 |
| Blé | 10 | 10 |
| Carbonate de calcium | 0,4 | 0,4 |
| Phosphate bicalcique | 0,9 | 0,9 |
| Sel | 0,5 | 0,5 |
| Produits minéraux | 0,1 | 0,1 |
| Vitamines | 1,0 | 1,0 |

TABLEAU X

| Groupe | Numéro du test | Propriétés mesurées | Après administration du produit alimentaire | | |
|---------------------|----------------|---------------------------|---|------------|---------|
| | | | 15ème jour | 31ème jour | Moyenne |
| Groupe de contrôle | N° 1 | Poids mesuré (kg) | 13,1 | 18,2 | 15,65 |
| | | Gain de poids (kg) | 4,6 | 5,1 | 4,85 |
| | | Taux de gain de poids (%) | 54,1 | 38,9 | 46,5 |
| | | Gain quotidien (kg) | 0,31 | 0,34 | 0,33 |
| | | Poids mesuré (kg) | 14,1 | 19,5 | 16,80 |
| | N° 2 | Gain de poids (kg) | 4,5 | 5,4 | 4,95 |
| | | Taux de gain de poids (%) | 46,9 | 38,3 | 42,6 |
| | | Gain quotidien (kg) | 0,30 | 0,36 | 0,33 |
| | | Poids mesuré (kg) | 13,3 | 19,3 | 16,3 |
| | | Gain de poids (kg) | 5,4 | 6,0 | 5,70 |
| Groupe expérimental | N° 3 | Taux de gain de poids (%) | 68,4 | 45,1 | 56,8 |
| | | Gain quotidien (kg) | 0,36 | 0,40 | 0,38 |
| | | Poids mesuré (kg) | 15,6 | 21,9 | 18,75 |
| | | Gain de poids (kg) | 5,6 | 6,3 | 5,95 |
| | | Taux de gain de poids (%) | 56,0 | 40,4 | 48,2 |
| | N° 4 | Gain quotidien (kg) | 0,37 | 0,42 | 0,40 |

TABLERAU XI

| Groupe | Numéro du test | Prise moyenne d'aliment | | Prise totale d'aliment |
|-------------------------|----------------|-------------------------|----------------|------------------------|
| | | 0-15 jours | 16-31 jours | |
| 5 Groupe de contrôle | N° 1 | 0,86 (kg/jour) | 0,92 (kg/jour) | 26,7 (kg) |
| | N° 2 | 0,83 | 0,96 | 26,9 |
| Groupe expérimental | N° 3 | 0,88 | 0,97 | 27,8 |
| | N° 4 | 0,93 | 1,04 | 29,6 |

10

TABLERAU XII

| Groupe | Numéro du test | Efficacité alimentaire |
|--------------------------|----------------|------------------------|
| 15 Groupe de contrôle | N° 1 | 0,36 |
| | N° 2 | 0,37 |
| Groupe expérimental | N° 3 | 0,41 |
| | N° 4 | 0,40 |

TABLEAU XIII

| Groupe | Numero du test | Propriétés | Avant le test | Après le test | |
|---|----------------|--|-------------------|----------------------|----------------------|
| | | | | 15ème jour | 31ème jour |
| 5 10 15 20 25 30 35 | N° 1 | Comptage total de bactéries anaérobies | $1,5 \times 10^6$ | $1,5 \times 10^6$ | $1,8 \times 10^{10}$ |
| | | Bifidobacterium | $< 10^6(0)$ | $3,4 \times 10^7$ | $2,0 \times 10^7$ |
| | | Lactobacillus | $9,6 \times 10^9$ | $5,0 \times 10^9$ | $1,2 \times 10^{10}$ |
| | | Enterobacteriacés | $2,2 \times 10^7$ | $9,3 \times 10^6$ | $6,3 \times 10^5$ |
| | | pH | 7,0 | 7,0 | 6,8 |
| | N° 2 | Comptage total de bactéries anaérobies | $2,3 \times 10^6$ | $2,1 \times 10^{10}$ | $1,6 \times 10^{10}$ |
| | | Bifidobacterium | $< 10^6$ | $2,4 \times 10^6$ | $3,0 \times 10^7$ |
| | | Lactobacillus | $8,7 \times 10^9$ | $4,0 \times 10^9$ | $9,2 \times 10^9$ |
| | | Enterobacteriacés | $2,4 \times 10^7$ | $8,1 \times 10^6$ | $7,2 \times 10^6$ |
| | | pH | 7,0 | 6,8 | 6,8 |
| | N° 3 | Comptage total de bactéries anaérobies | $1,8 \times 10^6$ | $3,0 \times 10^9$ | $3,1 \times 10^{10}$ |
| | | Bifidobacterium | $10^6(0)$ | $2,2 \times 10^9$ | $9,0 \times 10^9$ |
| | | Lactobacillus | $4,3 \times 10^9$ | $2,7 \times 10^9$ | $3,6 \times 10^{10}$ |
| | | Enterobacteriacés | $5,5 \times 10^6$ | $< 10^3(0)$ | $1,0 \times 10^4$ |
| | | pH | 7,0 | 6,6 | 6,4 |
| | N° 4 | Comptage total de bactéries anaérobies | $2,1 \times 10^6$ | $2,4 \times 10^{10}$ | $2,0 \times 10^{10}$ |
| | | Bifidobacterium | $< 10^6(0)$ | $3,4 \times 10^9$ | $2,0 \times 10^{10}$ |
| | | Lactobacillus | $5,1 \times 10^9$ | $3,1 \times 10^9$ | $8,4 \times 10^9$ |
| | | Enterobacteriacés | $6,1 \times 10^6$ | $< 10^3$ | $< 10^3$ |
| | | pH | 7,0 | 6,4 | 6,6 |

Comme cela est évident d'après les tableaux, les jeunes porcs du groupe expérimental auxquels on a administré un produit alimentaire additionné de poudre contenant du lactulose selon la présente invention, étaient supérieurs à ceux du groupe de contrôle
5 alimentés avec une alimentation additionnée de poudre de petit lait, du point de vue du taux d'augmentation du poids et de l'efficacité alimentaire, et le groupe expérimental était meilleur du point de vue de la prise de produit alimentaire, ce qui montre, que l'aliment additionné de poudre contenant du lactulose a un bon goût.
10 En outre, l'inspection de la flore bactérienne intestinale montre la prédominance de Bifidobacterium et une réduction d'Enterobacteriacés. Ainsi, la poudre contenant du lactulose pour l'alimentation selon la présente invention s'est révélée efficace pour améliorer l'augmentation de poids et la flore bactérienne intestinale et
15 est nettement utile comme additif alimentaire.

EXEMPLE 2

Un filtrat de petit lait (la composition est présentée dans le tableau I) obtenu en filtrant 500 kg de petit lait de fromage d'emmental, par un dispositif d'ultrafiltration fabriqué par
20 la société D.D.S.Co, du Danemark, a été concentrée jusqu'à une teneur en solide de 19,4 % en utilisant un dispositif de concentration du type à plaque selon le procédé classique. 20 kg du filtrat concentré ont été placés dans une cuve de balance et on a ajouté et mélangé 150 g de poudre de chaux pour les aliments, afin de régler le pH de la solution mélangée à 11,4 (à 40°C). La solution
25 mélangée a été chauffée par fourrée à 90°C pendant 20 minutes, rapidement refroidie jusqu'à 60°C et homogénéisée dans les conditions d'homogénéisation de 30 kg/cm² et de 60°C par un homogénéiseur. La solution mélangée après homogénéisation avait un pH de 8,30 et
30 une viscosité de 27,2 centipoises (50°C). La solution mélangée homogénéisée a été en outre concentrée jusqu'à une teneur en solide de 55,4 %, à une température inférieure à 65°C, sans aucune difficulté, par le dispositif de concentration décrit précédemment. La solution mélangée concentrée avait un pH de 7,85 et une viscosité de
35 94 centipoises (40°C). Immédiatement après la concentration, la solution mélangée a été séchée par un séchoir à pulvérisation du type centrifuge selon le procédé classique, pour obtenir environ
38 3,6 kg de poudre, sans aucun problème.

Le résultat d'analyse de la composition générale de la poudre était tel que présenté dans le tableau XIV.

TABLEAU XIV

Composition générale de la poudre (%)

| | | |
|----|---|------|
| 5 | Lactose | 44,6 |
| | Lactulose | 23,4 |
| | Galactose | 10,8 |
| | Autres produits * | 7,1 |
| | Azote total | 2,1 |
| 10 | Azote dans un état non protéiné | 0,4 |
| | Teneur en cendre | 9,6 |
| | Teneur en eau | 2,4 |
| | * Contient des hydrates de carbone tels que le fructose, etc;... divers acides sacchariques produits par décomposition ultérieure du fructose, de l'acide citrique, de l'acide lactique et d'autres produits. | |
| 15 | | |

La poudre obtenue est une poudre pouvant s'écouler librement, de bonne qualité, qui est de couleur marron claire et de goût sucré. Environ 500 g de poudre ont été placés dans un sac constitué de polyéthylène de 0,8 mm d'épaisseur, scellés et conservés à la température ambiante et dans un dispositif d'incubation à 37°C, respectivement, pendant deux mois. On n'a pas reconnu que la poudre présentait de formation de gâteau et elle avait une bonne aptitude à l'écoulement libre, comme une poudre de lait écrémé.

25

EXEMPLE 3

Le produit ayant traversé (ou produit de traversée) (la composition est présentée dans le tableau I), obtenu en filtrant 500 g de lait écrémé frais par le même dispositif d'ultrafiltration que dans l'exemple 2, a été concentré de la même manière que dans l'exemple 2 pour obtenir 20 litres du filtrat concentré, à teneur en solide de 19,1 % et à pH de 6,2.

D'autre part, de l'eau chaude à 60°C a été ajoutée à 125 g de chaux pour des produits alimentaires jusqu'à un volume de 2.500 ml, pour préparer une suspension à concentration d'environ 5 %. 1.200 ml du filtrat ont été placés dans une petite cuve de balance du type à débordement (débordement avec un volume de 2 litres) (1), pourvue d'un dispositif de chauffage et d'agitation, et chauffés jusqu'à 90°C. 150 ml de suspension de chaux y ont été ajoutés, tout en

agitant, et, après chauffage à 90°C pendant 10 minutes, le filtrat et la suspension de chaux ont été continuellement déversés dans la cuve de balance au taux de 200 ml/minute et de 25 ml/minute, respectivement, et chauffés à 90°C tout en agitant vigoureusement. Après

5. environ 2 minutes 55 secondes, le débordement a commencé, et, ultérieurement, la solution mélangée chauffée a débordé au taux d'environ 225 ml/minute, et le débordement s'est terminé au bout d'environ 95 minutes. La solution mélangée qui a débordé a été introduite dans une autre cuve de balance (2) refroidie jusqu'à 50°C et emmagasinée.

10 Environ 5 minutes après que le débordement a été terminé, la quantité totale de solution mélangée dans la cuve de balance (1) a été transférée dans la cuve de balance (2) et refroidie jusqu'à 50°C. Le filtrat concentré décrit ci-dessus et la suspension de chaux ont été partiellement placés dans un béccher suivant le même taux de

15 mélange. Le pH de la solution mélangée résultante était 10,95. Le temps de rétention moyen du filtrat dans la cuve de balance (1) était environ 9 minutes. La solution mélangée, après chauffage, avait un pH de 9,00, une viscosité de 1,41 centipoise à 50°C et une teneur en solide de 18,1 %. Cette solution mélangée a été

20 homogénéisée de la même manière que dans l'exemple 2. La solution mélangée, après homogénéisation, avait une viscosité de 29,4 centipoises (50°C). Environ 20 kg de cette solution mélangée homogénéisée ont été concentrés jusqu'à une teneur en solide de 50,5 %, de la même manière que dans l'exemple 2. La solution mélangée concentrée avait un pH de 8,40 et une viscosité de 72 centipoises (50°C).

25 Ensuite, la solution mélangée a été séchée de la même manière que dans l'exemple 2, pour obtenir environ 3,6 kg de poudre qui était de couleur marron claire, qui pouvait s'écouler librement et dont le goût était sucré. En outre, on n'a pas reconnu de transformation

30 en gâteau, même dans le même test de conservation que dans l'exemple 1.

La composition de la poudre selon l'analyse était telle que présentée dans le tableau XV.

TABLEAU XV

| 35 | Composition de la poudre (%) | |
|-----------|------------------------------|-----|
| Lactose | 50,5 | |
| Lactulose | 22,5 | |
| 38 | Galactose | 4,9 |

| | | |
|---|-----------------------------|------|
| | Autres produits * | 7,2 |
| | Azote total | 2,4 |
| | Azote à l'état non protéiné | 0,2 |
| | Teneur en cendre | 10,4 |
| 5 | Teneur en eau | 10,4 |

* Contient des hydrates de carbone tels que le fructose, etc... divers acides sacchariques produits par décomposition ultérieure du fructose, de l'acide citrique, de l'acide lactique et d'autres produits.

- 10 La présente invention n'est pas limitée aux exemples de réalisation qui viennent d'être décrits, elle est au contraire susceptible de variantes et de modifications qui apparaîtront à l'homme de l'art.

REVENDEICATIONS

1 - Procédé de préparation d'une poudre contenant du lactulose pouvant s'écouler librement, pour des produits alimentaires, à partir d'une solution contenant du lactose, caractérisé en ce qu'il
5 consiste à ajouter de la chaux à la solution pour régler le pH de la solution entre 9,4 et 11,2, à chauffer cette solution pour que le pH soit 7,5 à 9,0, à homogénéiser, à concentrer et à sécher la solution.

2 - Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce
10 que la solution est une liqueur résiduaire provenant d'une installation de laiterie.

3 - Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la solution est un petit lait partiellement débarrassé de lactose.

4 - Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce
15 que la solution est un produit ayant traversé (produit de traversée) obtenu par ultrafiltration de petit lait ou de lait écrémé.

5 - A titre de produits industriels nouveaux, poudres
20 contenant du lactulose, obtenues par le procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 特 許 公 報 (B 2)

(11) 特許番号

第2741812号

(45) 発行日 平成10年(1998) 4月22日

(24) 登録日 平成10年(1998) 1月30日

(51) Int. Cl.

識別記号

F I

C13K 13/00

C13K 13/00

請求項の数 3 (全 2 頁)

(21) 出願番号 特願平3-326281

(22) 出願日 平成 3 年(1991)10月 9 日

(65) 公開番号 特開平4-262800

(43) 公開日 平成 4 年(1992) 9 月18 日

審査請求日 平成 5 年(1993)12月 6 日

(31) 優先権主張番号 9 0 2 0 2 7 1 2 . 7

(32) 優先日 1990年10月12日

(33) 優先権主張国 オランダ (NL)

前置審査

(73) 特許権者 591107012

デュファル インターナショナル リサ
ーチ ベスローテン ベノートスハップ
オランダ国, ウェースプ, セー・イエー
・ファン ホーテンラーン 36

(72) 発明者 ヤン クラーイイェン プリンク

オランダ国, ウェースプ, セー・イエー
・ファン ホーテンラーン 36

(72) 発明者 ヘンク プライム

オランダ国, ウェースプ, セー・イエー
・ファン ホーテンラーン 36

(74) 代理人 弁理士 中村 稔 (外 8 名)

審査官 植野 浩志

(54) 【発明の名称】 固体ラクツロース

1

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 固形分が 80 重量%~95 重量%である
ラクツロース水溶液又はラクツロース懸濁液に種結晶を
添加する工程、及び該種結晶の存在下でラクツロース水
溶液又はラクツロース懸濁液の水分含有率を蒸発により
低下させる工程を含む、無水結晶性ラクツロースの製造
方法であって、水分含有率を蒸発により低下させる工程
を、ラクツロース水溶液又はラクツロース懸濁液を連続
的に攪拌する工程と同時に、かつ該ラクツロース水
溶液又はラクツロース懸濁液の全体が粉末になるまで継
続することを特徴とする、前記製造方法。

【請求項 2】 前記水分含有率を蒸発により低下させる
工程を、減圧下で行う、請求項 1 記載の製造方法。

【請求項 3】 前記水分含有率を蒸発により低下させる
工程を、水分含有率が 1 重量%以下になるまで継続す

2

る、請求項 1 記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】本発明は、無水結晶性ラクツロースの製造
方法に関する。ラクツロースは、水溶液においてアルカ
リ条件下で通常行なわれる、ラクツロースの異性化によ
り得られる炭水化物である。

【0002】この化合物は、特に新生児の侵入性全身性
脳障害及び食事処理における腸細菌相に対するその制御
効果により医薬的に適用できることが証明されている。
ラクツロースは、精製の後、投与され得るシロップとし
て調製される。しかしながら、たとえば単位投与量で包
装され得る、適切な乾燥形のラクツロースを提供するこ
とがより便利であろう。そのような乾燥ラクツロース調
製物のための必要条件は、安定性、高い純度及び湿性の
不在である。

【0003】ラクツロースのいくつかの乾燥形が調製されている。これらは、次の主要タイプに従って分類される：

—固体キャリアー上でのラクツロース；これらの目的のための適切な固体キャリアーは、ラクツロースシロップが適用される（たとえば噴霧乾燥により）植物繊維又は吸着剤、たとえば珪燥土、吸着性カオリン、活性化されたリグニン、吸着性合成樹脂又は活性炭であり；

—非晶性ラクツロース、これはラクツロースの濃縮シロップの促進された又は遅い冷却により、シロップの噴霧乾燥により、シロップのカaramel化により又はラクツロースフォームの乾燥により得られることができ；

—結晶性ラクツロース、これは一般的に、アルコール性溶液から糖を結晶化することによって得られる。このタイプの固体ラクツロースの重大な欠点は、結晶における有機溶媒（一般的にメタノール）のその含有量である。ラクツロースはまた、水溶液からも結晶化され得る。

【0004】日本特許出願番号第61-104800号によれば、固体ラクツロースは、60～110℃の間の温度で、60%以上の固形物のラクツロース溶液の濃縮、続いて、94～98%の最終濃度にするためにラクツロース結晶の添加及びその十分な混合及びラクツロースの完全な固体化のために必要とされる間、典型的には12～18時間の前記混合物のエイジングにより調製される。結晶含有粉末を得るために、固体ラクツロースは、追加の微粉碎処理で粉碎されるべきである。

【0005】ヨーロッパ特許出願第0348630号においては、ひじょうに時間のかかる方法が記載されており、ここでラクツロースは5～40℃の間の温度で結晶化される。60時間までの時間のかかる工程の他に、もう1つの欠点は、結晶性生成物の低収率である（溶液に存在するラクツロースの70%以下が実際に結晶化する）。

【0006】本発明は、水溶液又は懸濁液に存在するラクツロースの結晶性粉末への一回の調製段階での完全な早い転換方法を提供する。本発明によれば、本発明の方法は、さらさらした固体粉末が得られるまで、任意に種結晶の存在下で、水性ラクツロース溶液又はラクツロース懸濁液を連続的に攪拌し、そして同時に蒸発により水含有率を減じることを特徴とする。

【0007】得られた粉末は、無水ラクツロースから完全に成り、そして非湿性である。本発明に従って使用され得る種結晶は、好ましくは、結晶水を含まないラクツロースから構成される。

【0008】出発溶液は、蒸発及び連続攪拌により、水含有率の低下工程の間、高められる低いラクツロース濃度を有する。蒸発による水含有率のこの低下は、好ましくは、減圧下で、特に200mバール以下の圧力で、より好ましくは100mバール以下の圧力で行なわれる。合計の乾燥物質に基づくラクツロース含有率は、好ましくは少なくとも80%及びより好ましくは少なくとも95%であり得る。

【0009】種結晶の任意の添加は、実質的な結晶の溶解が生じない濃度及び温度で、好ましくは80%～95%の溶液中、乾燥物質含有率で行なわれるべきである。出発溶液がこの後者の要求条件をすでに満たしている場合、種結晶は最初から存在することができる。

【0010】添加される種結晶の量は、生成物温度に依存し、そしてまた、ラクツロース溶液中の乾燥物質の含有率に関係される。好都合には、種結晶の含有率は、合計の乾燥成分の少なくとも1%、好ましくは1～5%の量であり得る。蒸発による水含有率の低下の間、生成物温度は、ラクツロースの分解温度以下に維持されるべきであり、そして好ましくは70～80℃を越えるべきでない。

【0011】本発明の工程の間、材料の粘度は、特に結晶化工程の最初で、劇的に上昇する。従って、ひじょうに強力な混合装置が必要とされる。蒸気及び同時の混合により水含有率を低めることは、材料の全体が粉末に転換されるまで、及び好ましくは、水含有率が1重量%以下になるまで、続けられる。本発明に従って製造された結晶性ラクツロース粉末は、ヒト又は家畜のために、医薬組成物の形で又は食品の形で、医薬目的のために使用され得る。

【0012】

【実施例】例

ラクツロースの結晶化

65.3重量%の初期ラクツロース濃度のラクツロースシロップ50kgを、0.2バール（絶対）よりも低い減圧下で、60℃以下の温度で、約85重量%の濃度が得られるまで（100分を要する）、乾燥装置タイプMZA100（Riniker）において濃縮した。

【0013】そのようにして得られた溶液に、種結晶ラクツロース2.4kgを添加し、そして蒸発による濃縮を65～70℃で、さらに40分間続けた。最終生成物は、0.08%の水含有率を有する白色の粉末であった。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.